

Untersuchungen zur Frage
der obstipierenden Wirkung
calciumhaltiger Antazida

Diss. Erlangen 1983

von
Andrea Seiler
aus
Erlangen

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. L. Demling

Untersuchungen zur Frage der obstipierenden Wirkung calciumhaltiger Antazida

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich - Alexander - Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Andrea Seiler

aus

Erlangen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. V. Becker

Referent: Prof. Dr. W. Rösch

Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 27.06.1983

MEINEM VATER

INHALT

I. EINLEITUNG

II. METHODIK

A. Chemische Zusammensetzung und Dosierungskriterien von Solugastril^R

B. Versuchsanordnung

III. ERGEBNISSE

A. Einzelauswertung

B. t - Test für Paardifferenzen

C. Subjektive Bewertung

IV. DISKUSSION

V. ZUSAMMENFASSUNG

VI. LITERATURVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

"Ohne Säure kein Ulcus" - diesem Satz verdankt die Antazida-therapie ihr Renommée als Standardmedikation bei peptischen Läsionen des oberen Verdauungstraktes. Seit der Einführung der H_2 - Rezeptor - Antagonisten ist die Stellung der Antazida nicht mehr konkurrenzlos. Durch diese Herausforderung entstanden in jüngster Zeit kontrollierte Therapiestudien über verschiedene Antazida, die den Einfluß auf die Ulcus-therapie sowie Nebenwirkungen analysieren. Antazida werden heute höher dosiert verabreicht (14,20,22), so daß potentielle Nebenwirkungen gehäuft in Erscheinung treten.

Einer der Nachteile ist die obstipierende Wirkung, die vielen Antazida nachgesagt wird. Hier soll vor allem das Calciumcarbonat, das heute Bestandteil vieler Präparate ist, eine entscheidende Rolle spielen. Es scheint aber so zu sein, daß die obstipierende Wirkung des $CaCO_3$ in den Bereich der Dogmen gehört, die von Buch zu Buch weitergetragen werden, ohne jemals bewiesen worden zu sein (7). CLEMENS et al.(4) haben die Literatur bis zurück in das letzte Jahrhundert verfolgt, ohne in 120 Arbeiten einen schlüssigen Beweis für diese Behauptung erbringen zu können. Sie fanden lediglich zwei Publikationen, die sich gezielt mit der Wirkung des Calciumcarbonats auf den Darm auseinandersetzen.



Eine davon ist die Veröffentlichung von BATTERMANN et al.(1) aus dem Jahre 1947, die 159 Patienten mit verschiedenen Antazida behandelten, um deren Nebenwirkungen zu untersuchen. Die dort beschriebene obstipierende Wirkung von CaCO_3 wurde nur anhand subjektiver Angaben der Patienten festgehalten.

Die zweite Studie von MAKOFF et al.(17), in der CaCO_3 keine Wirkung auf die Darmtätigkeit zeigt, untersucht ausschließlich Urämiepatienten und dürfte somit nicht als repräsentativ gelten (4), da zudem nur subjektive Aussagen von Patienten verarbeitet werden.

Wie geteilt die Meinungen über die Nebenwirkungen sind, erfährt man bei PAULSON (21), der angibt, daß CaCO_3 sogar gelegentlich eine abführende Wirkung haben kann.

Die hier vorliegende Untersuchung mit einem calciumcarbonathaltigem Antazidum sollte anhand objektiver Parameter die Wirkung von Calciumcarbonat auf das Stuhlverhalten von 10 gesunden Probanden prüfen.

II. METHODIK

A. Chemische Zusammensetzung und Dosierungskriterien von Solugastril^R

Ein Beutel Solugastril^R * Gel enthält Calciumcarbonat
0,60 g, Aluminiumhydroxid-Gel (10%ig berechnet auf Al_2O_3)
4,35 g, Excipientes ad 10 g.

"Neutralisation" bedeutet im Zusammenhang mit der Antazida-
therapie eine Verminderung der intragastrischen Wasser-
stoffionenkonzentration. Die Anhebung des intragastrischen
pH auf 3,5 "neutralisiert" 99% der Wasserstoffionen einer
0,1 n Salzsäure oder Magennüchternsekrets (19) und wird als
Neutralisationskapazität bezeichnet (14). MYHILL et al.(20)
haben errechnet, daß eine Neutralisationskapazität von 50 mVal
eines Antazidums erforderlich ist, um bei 90% der Patienten
mit peptischen Ulcera eine ausreichende Neutralisation des
Mageninhalts zu erzielen.

Die von FORDTRAN et al.(8) empfohlene Tagesdosis für die
Ulcustherapie von $7 \times 80 = 560$ mVal Neutralisationskapazität
entspricht etwa einer Menge von 14 Beuteln Solugastril^R Gel/
die (14).

*Ludwig Heumann & Co GmbH, Nürnberg

Diese Menge konnte einem kollektiv von gesunden Versuchspersonen nicht zugemutet werden. So einigte man sich auf eine Tagesdosis von 3×2 Beuteln Solugastril^R (= 3,6 g CaCO_3). Dies entspricht nach Berechnungen von HOLTERMÜLLER et al.(14) einer Menge von 230,1 mVal Neutralisationskapazität/die.

Ein Proband vertrug Solugastril in der Darreichungsform als Gel nicht. Er erbrach sich sofort nach der Einnahme, weshalb er nach zwei Tagen auf die Tablettenform 3×4 /die (= 3,6 g Calciumcarbonat) umgestellt werden mußte. Diese wurde gut vertragen.

Eine Solugastril^R Tablette enthält Calciumcarbonat 0,3 g, Aluminiumhydroxid-Trockengel (50%ig berechnet auf Al_2O_3) 0,2 g.

B. Versuchsanordnung

Um den Einfluß von CaCO_3 auf die Magen-Darm-Passage überprüfen zu können, mußte bei den zehn gesunden Versuchspersonen im Alter von 23 bis 55 Jahren vor der Einnahme von Solugastril^R Gel bzw. Tabletten die normale Passagezeit festgestellt werden.

HINTON et al.(11) entwickelten eine relativ einfach durchführbare Methode, um die Magen-Darm-Passage exakt zu messen. In der vorliegenden Studie wurde dieses Verfahren leicht abgeändert übernommen.

Unmittelbar nach Absetzen eines normalen Stuhles nahmen die zehn Probanden je 20 strahlenundurchlässige Pellets aus bariumimprägnierten Polythan oral ein. Die folgenden Stuhlportionen wurden so lange einzeln in Pappbechern gesammelt, bis 80% der Pellets (=16 Stück) röntgenologisch nachgewiesen werden konnten.

Die Stuhlproben wurden mittels Rubinfolien bei 50 KV geröntgt.

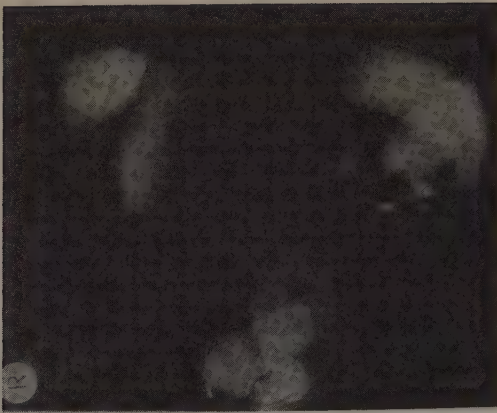


Abb. : Drei Stuhlproben mit röntgendichten Pellets.

Durch das Zählen und die exakte Zeitnahme von
Einnahme bis Wiedererscheinen der Pellets kann
die Dauer der Magen-Darm-Passage errechnet werden (11).

Die Zeit zwischen Einnahme und Wiedererscheinen der Pellets
wurde als Parameter für die Dauer der Magen-Darm-Passage
verwendet.

Nachdem die individuelle Magen-Darm-Passage bekannt war,
nahmen die Probanden 28 Tage lang $3,6 \text{ g CaCO}_3$ in Form von
Solugastril Gel bzw. Tabletten ein.

Unter dieser Medikation wurde nach 4 Wochen die Magen-Darm-
Passage-Zeit erneut wie oben bestimmt.

III. ERGEBNISSE

A. Einzelauswertung

Proband	MDP ohne CaCO_3 in h	MDP mit CaCO_3 in h	Zeitdifferenz in h
1	27	24	- 3
2	21	22 1/4	+ 1 1/4
3	9 1/2	9	+ 1/2
4	38 1/2	38	+ 1/2
5	24	28 1/4	+ 4 1/4
6	55	48	- 7
7	44	31	- 13
8	24	48	+ 24
9	43	90	+ 47
10*	29 1/4	71	+ 42 1/4

*Proband mit Solugastril Tabletten

Abb. : Magen-Darm-Passage-Zeiten vor und nach vier wöchiger Gabe von Solugastril. Die negativen Werte bei den Zeitdifferenzen zeigen die verkürzte Magen-Darm-Passage unter Calciumcarbonatgabe an, die positiven die verlängerte Magen-Darm-Passage.

Fünf Probanden zeigten nach vierwöchiger Einnahme eines calciumhaltigen Antazidums eine nahezu unveränderte Passagezeit (Proband 1-5).

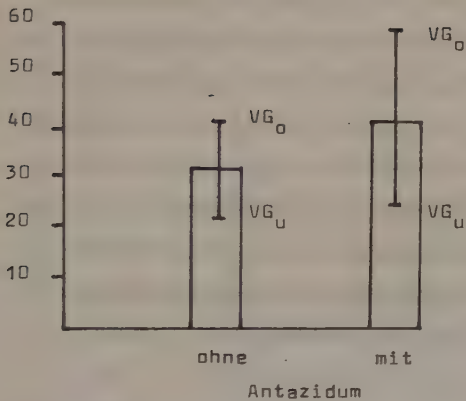
Bei zwei Personen war die Transitzeit verkürzt (Proband 6 u. 7), bei zwei weiteren deutlich verlängert (Proband 8 u. 9).

Bei dem Probanden, der Antazida-Tabletten eingenommen hatte, ließ sich eine Verzögerung der Passagezeit um $42 \frac{1}{4}$ Stunden feststellen, doch muß dieser Befund wegen der abweichenden Zusammensetzung der Tablettenform getrennt diskutiert werden.

B. t - Test für Paardifferenzen

tp

$p \geq 0,05$



Die Daten der mittleren Magen-Darm-Passage-Zeit vor und nach vier Wochen CaCO_3 -Gabe wurden mit dem t - Test für Paardifferenzen auf Homogenität der Varianzen geprüft. Hier zeigt sich, daß die Differenzen bei den jeweiligen Stuhlzeiten zufällig waren ($p \geq 0,05$).

Die Balken repräsentieren den Mittelwert $\bar{x}$ der Magen-Darm-Passage, die 95% Vertrauensgrenzen (VG_U und VG_O) sind als eingeklammerte Linien gekennzeichnet.

C. Subjektive Bewertung

Die Probanden waren über die Wirkung von Solugastril und die eventuell auftretenden Nebenwirkungen informiert, und beobachteten deshalb ihr Stuhlverhalten. Zwei Personen gaben an, daß ihre Stuhlfrequenz sich unter der Medikation erhöhte. Diese erhöhte Stuhlfrequenz ließ sich jedoch nur bei einer Person objektivieren, bei der sich die Magen-Darm-Passage um 13 Stunden verkürzt hatte. Zwei Probanden gaben an gegen Ende der vier Wochen eine leichte Obstipation festzustellen. Diese Aussage korrelierte auch mit einer verlängerten Magen-Darm-Passage-Zeit um 24 bzw. 47 Stunden. Alle anderen Probanden konnten trotz entsprechender Aufklärung über eventuell auftretende Nebenwirkungen keine diesbezüglichen Angaben machen.

IV. DISKUSSION

Calciumcarbonat wird als Antazidum im Magen wirksam. Dort setzt es sich mit der Magensäure um zu Calciumchlorid, Wasser und Kohlendioxid. Diese Umsetzung erfolgt relativ langsam. Calciumhaltige Antazida sind sehr wirksam hinsichtlich ihres Neutralisationseffektes. 90% des entstehenden Calciumchlorids werden im Darm zu unlöslichen Calciumsalzen umgesetzt, so daß damit die Calciumresorption limitiert ist.

Die weitere Substanz, die im Solugastril enthalten ist, ist Aluminiumhydroxid, das aus einer Mischung von wasserfreiem Aluminiumoxid und Aluminiumhydroxid besteht. Aluminiumhydroxid setzt sich mit der Magensäure zu Aluminiumchlorid und Wasser um. Diese Reaktion erfolgt relativ langsam. Im Darm bilden sich dann mit Aluminiumchlorid unlösliche Salze.

Aluminiumhaltige Antazida besitzen ferner die Eigenschaft, Gallensäure zu binden. Darauf beruht wahrscheinlich der obstipierende Effekt dieser Substanzen (2,3).

Die Verabreichung der Antazida in Form von Gelen oder Suspensionen hat sich als optimal erwiesen, da diese galenische Zubereitung einen länger anhaltenden intragastrischen pH-Anstieg bewirkt als Antazida in Tablettenform (2,14). Darum wurde auch in dieser Studie Solugastril Gel gegeben.

Die Gabe von Solugastril Tabletten bei einer Versuchsperson muß gesondert betrachtet werden, da die Zusammensetzung zur Gelform variiert. Besonders die Menge an Aluminiumhydroxid ist in der Tablettenform erheblich höher. Da man den aluminiumhaltigen Antazida eine obstipierende Wirkung zuschreibt (7), und der Proband eine Verzögerung der Magen-Darm-Passage von 42 1/4 Stunden hatte, sollte dieser Befund anhand eines größeren Untersuchungsgutes abgeklärt werden.

Die obstipierende Wirkung, die dem Calciumcarbonat seit Jahrzehnten nachgesagt, aber nie bewiesen wurde, beruht hauptsächlich auf Beobachtungen im Klinikbereich. Es zeigt sich, daß Verstopfungen nach Antazidagabe bei stationärer Behandlung wesentlich häufiger auftreten als ambulant, so daß man annehmen muß, daß Faktoren wie Immobilisation, fremde Umgebung und der Kostwechsel eine wesentliche Rolle spielen (10).

In diesem Zusammenhang muß darauf hingewiesen werden, daß die stationär mit Antazida behandelten Patienten meist solche mit gastroduodenalen Ulcera sind. Bei diesen Patienten liegt häufig gleichzeitig ein Colon irritabile vor. Bei der Behandlung dieser Patienten mit calciumcarbonathaltigen Antazida kann das Auftreten einer Obstipation somit nicht eindeutig dem Medikament zugeschrieben werden (5,18).

Da diese Aussagen noch nicht anhand eines größeren Krankengutes gesichert sind, sollte man vielleicht, dem Vorschlag OTTENJANN's folgend, je nach Veranlagung bei Patienten mit Durchfallneigung ein calciumhaltiges und bei Obstipationsneigung ein magnesiumhaltiges Antazidum verordnen.

Eine Untersuchung über die obstipierende Wirkung von CaCO_3 ist kürzlich mit objektiven Parametern durchgeführt worden. BRUNNER (persönliche Mitteilung) gab 15 Patienten drei Wochen lang 5 Beutel Solugastril^R Gel/die (= 3 g CaCO_3). Nach dieser Zeit bekamen die Patienten ein calciumfreies Aluminiumphosphatpräparat. 15 Tage später wurden die Patienten gebeten zusätzlich Tierkohle einzunehmen, um die Passagezeit des Stuhls über 14 Tage anhand der Tierkohlefärbung zu messen. Es konnte keine Änderung der Magen-Darm-Passage, somit auch kein Einfluß von CaCO_3 auf die Stuhlgewohnheiten festgestellt werden. Ähnliche, nicht publizierte Beobachtungen liegen von WEINGART vor. Die folgende Tabelle zeigt eine Zusammenstellung der bislang vorliegenden Daten über das Stuhlverhalten nach Einnahme eines calciumhaltigen Antazidums.

Autor	BRUNNER	WEINGART	WEINGART	SEILER
Jahr	1980	1979	1980	1980
Pat.-zahl	12	10	8	9
Dosis (Btl.)	5 x 1	7 x 2	7 x 2	3 x 2
Wirkstoffmenge				
CaCO ₃	3,0 g	8,4 g	8,4 g	3,6 g
Al(OH) ₃	3,3 g	9,3 g	9,3 g	3,9 g
HCl-Bindung				
(mVal)	198,4	555,5	555,5	230,1
Pat.-gut	Pat.	Ulc.duod.	Ulc.duod.	Gesunde
Obstipation	n = 0	n = 1	n = 3	n = 2
%	0	10	37,5	18
Behandlungs- dauer (Tage)	14	14	14 - 28	30

Abb. : Zusammenstellung der jüngsten Studien über das Stuhlverhalten nach Einnahme eines calciumhaltigen Antazidums.

In dieser Studie ging es darum, anhand eines gesunden Kollektivs den Einfluß von Calciumcarbonat auf das Stuhlverhalten zu beobachten. Bei dieser Versuchsanordnung kann nicht unbedingt auf das Verhalten bei Patienten geschlossen werden.

Einer genaueren Untersuchung bedarf auch die Beobachtung, daß zwei Probanden dieser Studie unter Solugastrilgabe eine beschleunigte Passagezeit aufwiesen. Es wäre möglich, daß dieses Verhalten auf die große Menge von Gel zurückzuführen ist, die eventuell die Konsistenz des Stuhls verändert. Hierüber könnte eine Studie, die nicht nur die Magen-Darm-Passage, sondern auch die Konsistenzveränderungen prüft, Aufschluß bringen.

Die Menge an Antazidum, die den zehn Probanden gegeben wurde, könnte bei weiteren Studien erhöht werden, um den heute üblichen Therapievorschlügen gerechter zu werden. Bei Mengen von 500-1000 mVal Neutralisationskapazität, die hier, wie schon erwähnt, gesunden Probanden nicht zugemutet werden kann, könnten Nebenwirkungen auftreten. Dieses sollte aber mit therapiebedürftigen Patienten abgeklärt werden. In diesem Fall wäre es dann möglich, an einem größeren Kollektiv Signifikanzen etwaiger Nebenwirkungen zu prüfen.

Man kann natürlich einwenden, daß eine Studie bei gleichzeitiger Gabe von Aluminiumhydroxid und Calciumcarbonat nicht beweisend ist für die obstipierende Wirkung einer der beiden Bestandteile des Präparates. Die alleinige Gabe von Calciumcarbonat jedoch ist sehr problematisch, da bei Calciumcarbonat eine Acidreboundwirkung bekannt ist und man deshalb heute nur noch Kombinationspräparate herstellt. Es ist also gar nicht möglich zu differenzieren, da es keinem Probanden zuzumuten ist, diese Nebenwirkung auf sich zu nehmen. Nachdem sich aber die Verschiebungen in der Magen-Darm-Passage in dieser Studie mit einem calciumhaltigen Antazidum als zufällig erwiesen haben ($p \geq 0,05$) und man daher annehmen muß, daß Calciumcarbonat keine Wirkungen auf die Darmtätigkeit hat, erübrigt sich eine Differenzierung zwischen den beiden Bestandteilen des Präparates.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß offensichtlich in einem relativ breiten Therapiebereich eine wesentliche Änderung der Passagezeit nicht festzustellen ist und daß die dem Calciumcarbonat nachgesagte obstipierende Wirkung bei Gesunden und Ulcuskranken nicht objektiviert werden kann.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Zur Klärung der Wirkung von Calciumcarbonat auf die Passagezeit wurde eine Studie an zehn gesunden Probanden durchgeführt. Zur Feststellung der individuellen Magen-Darm-Passage der Versuchspersonen nahmen diese 20 röntgendichte Pellets ein. Dann wurde der Stuhl so lange gesammelt, bis 80% der Pellets röntgenologisch nachgewiesen waren. Durch die exakte Zeitnahme zwischen Einnahme und Wiedererscheinen der Pellets konnte die Magen-Darm-Passage errechnet werden. Daraufhin nahmen die Probanden vier Wochen lang 3,6 g Calciumcarbonat/die in Form von Solugastril zu sich. Unter dieser Medikation wurde nach vier Wochen wieder die Magen-Darm-Passage bestimmt. Es zeigte sich unter dieser Medikation keine signifikante Verzögerung der Magen-Darm-Passage. Demnach können calciumcarbonathaltige Antazida zur Therapie der Ulcuskrankheit auch weiterhin ohne Bedenken empfohlen werden.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. B a t t e r m a n n , R.C. und M.D. Ehrenfeld:
The ambulant Treatment of the Peptic Ulcer Syndrome:
The comparative Effectiveness and Constipating
Action of Antacids
Gastroenterology 9, 141, 1947
2. C a s p a r y , W.F.:
Wirhungsprinzipien der Antazida
In: "Antazida 80" (XI. Internationaler Kongreß
für Gastroenterologie Hamburg, 1980)
Acron, Berlin 1980
3. C a s p a r y , W.F. und S. Graf:
Bindung von Gallensäuren an Antazida
Dtsch. med. Wschr. 103, 825, 1978
4. C l e m e n s , J.D. und A.R. Feinstein:
Calcium Carbonate and Constipation: A Historical
Review of Medical Mythopoeia
Gastroenterology 72, 957, 1977

5. C u t l e r , C.:
Clinical Patterns of Peptic Ulcer After Sixty
Surg. Gynec. Obstet. 107, 23, 1958
6. E r c k e n b r e c h t , J. und A. Sonnenberg:
Konservative Therapie des Ulcus duodeni
Z. Allg. Med. 56, 1247, 1980
7. E w e , K.:
Unerwünschte Wirkungen der Antazida
In: "Antazida 80" (XI. Internationaler Kongreß
für Gastroenterologie Hamburg, 1980)
Acron, Berlin 1980
8. F o r d t r a n , J.S., S.G. Morawski und Ch.T.
Richardson:
In Vivo and in Vitro Evaluation of Liquid Antacids
New Engl. J. Med. 288, 924, 1973
9. F ü l l g r a f f , G. und D. Palm:
Pharmakotherapie Klinische Pharmakologie
Fischer, Stuttgart 1975
10. G o f f e r j e , H.:
Obstipation - Ursachen und Therapie
Med. Welt 18, 687, 1980

11. H i n t o n , J.M., J.E. Lennard - Jones und
A.C. Young:
A New Method for Studying Gut Transit Times
Using Radioopaque Markers
Gut 10, 842, 1969
12. H o f f m a n n , J.:
Antazida: Übelkeit, Sodbrennen, Erbrechen sind
vieldeutige Symptome, auch in der Schwangerschaft
Der Kassenarzt 20, 3405, 1980
13. H o l l a n d e r , D. und J. Harlan:
Antacids vs Placebos in Peptic Ulcer Therapy
A Controlled Double-Blind Investigation
J. Amer. Med. Ass. 226, 1181, 1973
14. H o l t e r m ü l l e r , K.H., E. Bohlen, M
Castro und H.J. Weis:
Überlegungen zur Therapie mit Antazida
Med. Klin. 72, 1229, 1977
15. K i r s n e r , J.A., W.L. Palmer, E. Levin et al.:
Gastric Antacid and Antisecretory Drugs:
A Survey Based Primarily on Their Effects Upon
Gastric Secretion in Man
Ann. Intern Med. 35, 785, 1951

16. L o s s e , H., U. Gerlach und E. Wetzels:
Rationelle Therapie in der Inneren Medizin
Thieme, Stuttgart 1975
17. M a k o f f , D.L., A. Gordon, St.S. Franklin,
A.R. Gerstein und M.H. Maxwell:
Chronic Calcium Carbonate Therapy in Uremia
Arch. Intern Med. 123, 15, 1969
18. M i l l e r , T.G., E.P. Pendergrass und K.S.
Andrews:
A Statistical Study of the Clinical and Laboratory
Findings in Gastric and Duodenal Ulcer with
Special Reference to Roentgenologic Data
Am. J. Med. Sci. 177, 15, 1929
19. M o r r i s s e y , J. und R. Barreras:
Antacid Therapy
New Engl. J. Med. 290, 550, 1974
20. M y h i l l , J. und D.W. Piper:
Antacid Therapy of Peptic Ulcer. A Mathematical
Defifinition of an Adequate Dose
Gut 5, 581, 1964

21. P a u l s o n , M.:
Gastroenterologic Medicine
Lea & Febiger, Philadelphia 1969
22. P e t e r s o n , W.L., R.A.L. Sturdevant, H.D.
Frankl, Ch.T. Richardson, J.I. Isenberg, J.D.
Elashoff, J.Q. Sones, R.A. Gross, R.W. McCallum
und J.S. Fordtran:
Healing of Duodenal Ulcer with an Antacid Regimen
New Engl. J.Med. 297, 342, 1977
23. V o s s s c h u l t e , K., H.G. Lasch und F.
Heinrich:
Innere Medizin und Chirurgie
Thieme, Stuttgart 1979

Bei Herrn Prof. Dr. med. L. Demling bedanke ich mich,
daß ich an seiner Klinik arbeiten durfte.

Herrn Prof. Dr. med. W. Rösch danke ich für die freund-
liche Überlassung des Themas, für die jederzeit gewährte
Hilfe und Beratung während des praktischen Teils der
Arbeit sowie bei deren Ausgestaltung.

Herrn Dr. med. W. Matek danke ich für seine liebens-
würdige Hilfe während des praktischen Teils der Arbeit.

Herrn Diplom-Physiker R. Neuwirth danke ich für seine
hilfsbereite Unterstützung bei der mathematischen Aus-
wertung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt meinen Freunden, die sich sofort
bereitwillig für die Versuchsreihe zur Verfügung stellten,
und mir dadurch erst meine Arbeit ermöglichten.

Lebenslauf

Name: Andrea Dorothea Seiler

Geburtstag und -ort: 11.4.56 in Erlangen

Konfession: röm.-katholisch

Eltern: Dr. med. Josef Seiler, Allgemeinarzt
Dr. med. dent. Dorothea Seiler,
geb. Czech, Zahnärztin

Schulen: 1962 Eintritt in die Volksschule
1966 Übertritt in das Gymnasium
1975 Abitur am neusprachlichen
Marie-Therese-Gymnasium in
Erlangen

Studium: 1976 Beginn des Studiums der Human-
medizin in Erlangen
1978 Ärztliche Vorprüfung
1979 1. Teil der ärztlichen Prüfung
1982 2. Teil der ärztlichen Prüfung
1983 Im April 3. Teil der ärztlichen
Prüfung

